

(参考)

保存血液等の抜き取り検査について

(昭和 47 年 6 月 16 日 薬発第 571 号)

(各都道府県知事あて厚生省薬務局長通知)

改正 昭和 51 年 3 月 12 日 薬発第 221 号

平成 51 年 5 月 18 日 薬発第 465 号

平成 3 年 10 月 4 日 薬発第 985 号

平成 25 年 9 月 12 日 薬食発 0912 第 12 号

平成 26 年 9 月 26 日 薬食発 0926 第 2 号

標記については、昭和 40 年 7 月 31 日薬発第 607 号薬務局長通知「保存血液、人血漿及び採血びん入り血液保存液の検査について」に定める実施要領によって、保存血液、人血漿(液状及び乾燥)及び採血びん入り血液保存液について実施してきたところであるが、生物学的製剤基準(昭和 46 年 7 月厚生省告示第 263 号)が制定されたことにより、これ等の品目の規格が一部改正されたこと及び抜き取り検査の対象とすべき品目が追加されたこと等の理由により、今般これを別紙実施要項のとおり改めることとしたので、下記についてご了知のうえ、貴管下関係製造業者及び輸入販売業者に対し、周知及び指導方お願いする。

なお、本通知による検査の実施は、昭和 47 年 7 月 1 日からとし、昭和 40 年 7 月 31 日薬発第 607 号通知は、昭和 47 年 6 月 30 日をもって廃止する。

記

I 改正要旨

1 検査依頼機関及び検査対象品目の変更

(1) 地方衛生研究所において検査すべき品目として、保存血液のほか、新たに次の品目が追加されたこと。

人赤血球濃厚液

人赤血球浮遊液

洗滌人赤血球浮遊液

新鮮凍結人血漿

白血球除去赤血球

濃縮血小板血漿

(2) 国立予防衛生研究所において検査すべき品目として、液状人血漿及び乾燥人血漿のほか、新たに乾燥抗血友病人グロブリン及び乾燥人血液凝固第IX因子複合体の2品目が追加され、採血びん入り血液保存液が除外されたこと。

なお、昭和 47 年 4 月厚生省告示第 107 号で生物学的製剤基準に品目追加された前記乾燥抗血友病人グロブリンについては、昭和 48 年 4 月 1 日からその基準が適用されることとなっている

が、これについても同基準に準じて検査を行なうこととされたので、その旨ご了承ください。

この製剤としては、抗血友病性グロブリン濃縮蛋白—〇〇〇等の販売名で、すでに薬事法第14条の承認を得ている製造業者が4社(日本製薬、ミドリ十字、体質研究会、富士臓器)ある。

2 検査回数の変更

従来、保存血液の検査(無菌試験)については年2回、人血漿(液状及び乾燥)の検査については、毎月1回としていたが、これを品目にかかわらず年2回以上とすることに改め、新たに追加された品目の検査についても年2回以上としたこと。

3 試験方法の変更

従来、保存血液については、無菌試験、血液型検査及び梅毒血清学的検査を行なっていたが、これを無菌試験のみとし、新たに追加された品目についても無菌試験のみとしたこと。

なお、保存血液の試験品については、従来、有効期間内のものを抜き取ることとされていたが、生物学的製剤基準の規定により、有効期間を経過した製品又は梅毒血清学的試験に適合しない等の理由により使用できない製品でも試験品として差し支えないことに改めたこと。

II 改正に伴う措置

今回の改正により、採血びん入り血液保存液が検査の対象から除外され、また液状人血漿及び乾燥人血漿の検査回数が減少することになったが、これ等の品目の品質確保のため、当分の間製造業者又は輸入販売業者に対し、当該品目の全ロットについて、その製造記録及び自家試験記録の写しを毎月1回、製造所又は営業所の所在地の都道府県知事を経由して、国立予防衛生研究所長あて提出させるよう指導されたい。

なお、血液セット入り血液保存液の製造業者又は輸入販売業者についても同様の措置をとらせることとする。

改正 昭和51年3月12日 薬発第221号
平成51年5月18日 薬発第465号
平成3年10月4日 薬発第985号
平成25年9月12日 薬食発0912第12号
平成26年9月26日 薬食発0926第2号

I 実施趣旨

血液製剤は、その性質上元来国家検定を行なうべきものであるが、血液製剤の中には、同一製造番号に属する小分製品の数が1個またはごく少数のものがあり、これらの製剤については、事実上検定を行なうことが困難である。したがって、これ等の製剤については、検定に準じた方法によって抜き取り検査を実施し、これにより製造技術の確認等を行ない、品質の確保をはかるものである。

II 実施方法

1 都道府県知事は、管下製造販売業者に対し、実施趣旨を徹底させるとともに、以下に定めるところにより抜き取り検査を実施するものとする。

2 検査を行うべき品目及び検査機関

(1) 次に掲げる品目は、国立感染症研究所に検査を依頼するものとする。

乾燥人血液凝固第Ⅷ因子
乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子
ヒスタミン加人免疫グロブリン(乾燥)

(2) 次に掲げる品目は、地方衛生研究所(地方衛生研究所において実施することが困難な場合に限り、国立感染症研究所とする。)に検査を依頼するものとする。

人全血液
人赤血球液
洗浄人赤血球液
新鮮凍結人血漿
人血小板濃厚液

3 検査の手続等

(1) 2の(1)に掲げる品目について

ア 薬事監視員は、各製造所又は営業所ごとに年2回以上、販売に供されると思われる製品のうちから、原則として同一製造番号のもので、かつ、内容量の同一のものを選んで、製造又は輸入に関する記録及び自家試験に関する記録を確認のうえ、次に定める数量の試験品を採取し、適当な容器に収め、封印し、これに製造販売業者の氏名、医薬品の名称、製造番号、製造又は輸入年月日及び数量を記載するものとする。

ただし、乾燥人血液凝固第IX因子複合体及び乾燥濃縮人血液凝固第IX因子は、原血漿が3人分以下からなるものについての試験品の採取は6本とし、原血漿が50人以上からなるものについては、次に定めるとおりとする。

乾燥人血液凝固第VIII因子	7本
乾燥人血液凝固第IX因子複合体	<p>1 発熱試験法によるとき</p> <p>(1) 内容量が液状製剤として5mLであるとき。 8本</p> <p>(2) 内容量が液状製剤として10mLであるとき。 6本</p> <p>(3) 内容量が液状製剤として20mL、25mL又は30mLであるとき。 5本</p> <p>2 エンドトキシン試験法によるとき</p> <p>(1) 内容量が液状製剤として5mLであるとき。 8本</p> <p>(2) 内容量が液状製剤として10mL、20mL、25mL又は30mLであるとき。 5本</p>
乾燥濃縮人血液凝固第IX因子	<p>1 発熱試験法によるとき</p> <p>(1) 内容量が液状製剤として4mLであるとき。 10本</p> <p>(2) 内容量が液状製剤として5mLであるとき。 8本</p> <p>(3) 内容量が液状製剤として10mLであるとき。 6本</p> <p>(4) 内容量が液状製剤として20mLであるとき。 5本</p> <p>2 エンドトキシン試験法によるとき</p> <p>(1) 内容量が液状製剤として4mLであるとき。 10本</p> <p>(2) 内容量が液状製剤として5mLであるとき。 8本</p> <p>(3) 内容量が液状製剤として10mLであるとき。 5本</p> <p>(4) 内容量が液状製剤として20mLであるとき。 4本</p>
ヒスタミン加人免疫グロブリン(乾燥)	<p>1 発熱試験法によるとき 87本</p> <p>2 エンドトキシン試験法によるとき</p>

イ 製造販売業者は、国立感染症研究所試験検査依頼規定(昭和35年3月厚生省告示第82号)別記様式による試験検査依頼書正副各1部を作成し、同規程別表第一に掲げる額の手数料に相当する収入印紙をちょう付し、自家試験の記録を添えて、採取された検体とともに、所在地の都道府県知事を経由して、国立感染症研究所に提出するものとする。

(2) 2の(2)に掲げる品目について

ア 薬事監視員は、各製造所ごとに年2回以上、製造に関する記録及び自家試験に関する記録を確認のうえ、1回につき5本の試験品を採取し、適当な容器に収め、封印し、これに製造販売業者の氏名、医薬品の名称及び数量を記載するものとする。

イ 製造販売業者は、前記試験検査依頼書の様式に準じて検査依頼書正副各一部を作成し、検査機関の定める額の手数料を添えて、採取された検体とともに所轄の都道府県を経由して検査機関に提出するものとする。検査依頼書の副本は、都道府県において保存する。

なお、検体の採取にあたっては、有効期間を過ぎたもの、又は梅毒血清学的試験に適合しないなどの理由によって、製品として使用できないものを検体とすることができる。

4 試験法

検査機関は、検査の依頼があったときは、次に定める試験法により検査を行うものとする。

(1) 乾燥人血液凝固第Ⅷ因子

生物学的製剤基準の乾燥人血液凝固第Ⅷ因子の条の3.2に規定する試験法に準じて試験を行う。

(2) 乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体

生物学的製剤基準の乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体の条の3.3、3.4、3.7及び3.8に規定する試験法により試験を行う。

(3) 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子

生物学的製剤基準の乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子の条の3.3、3.4、3.7及び3.8に規定する試験法により試験を行う。

(4) ヒスタミン加人免疫グロブリン(乾燥)

① 含湿度試験

検体を含湿度測定法により試験するとき、含湿度は5.0%以下でなければならない。試験方法の詳細を以下に示す。

含湿度測定法

はかり瓶をあらかじめ、検体の場合と同様の条件で30分間乾燥し、その重量を精密に量る。

相対湿度45%以下の環境下で、検体を粉碎し、その適当量をはかり瓶に入れ、通気を止め、その重量を精密に量り、これを0.6kPa以下の圧のもとで、58~62℃で3時間五酸化リン又はシリカゲル上で乾燥した後、五酸化リン又はシリカゲルを入れたデシケーターに移し、常温まで冷却した後、その重量を精密に量る。

含湿度の計算

検体の含湿度は、次の式によって求められる。

含湿度 (%) = (乾燥によって減少した重量 (mg)) / 検体の採取重量 (mg) × 100

② pH 試験

検体を注射用水 (1.5mL) で溶解したものを試料として、日本薬局方 一般試験法「pH 測定法」を準用して試験するとき、pH は、6.8~7.6 でなければならない。

③ 無菌試験

検体を注射用水 (1.5mL) で溶解したものを試料として、日本薬局方 一般試験法「無菌試験法」を準用してメンブランフィルター法により試験するとき、菌の発育を認めない。

④ 異常毒性否定試験

検体を注射用水 (1.5mL) で溶解したものを試料として、異常毒性否定試験法により試験するとき、いずれの動物も異常を示さない。試験方法の詳細を以下に示す。

異常毒性否定試験法

検体を注射用水 (1.5mL) で溶解したものを試料として、モルモット一匹あたり 5mL を腹腔内に接種し、7 日以上の観察を行う。原則として、生理食塩液等を接種した動物を同数コントロール群としておくが、統計学的に十分な同種製剤の接種動物母集団がある場合には、この母集団を利用することもできる。観察期間中、いずれの動物も異常を示さないとき、この試験に適合とする。異常には、体重減少が含まれる。接種動物の体重減少が、観察期間中、コントロール群と比較して $P=0.01$ のレベルにおいて、統計学的に有意の差を認めてはならない。同種製剤接種動物母集団をコントロールとして利用する場合には、この母集団と比較して、 $P=0.01$ のレベルにおいて、統計学的に有意の差を認めてはならない。統計学的に有意の体重減少が認められたときには再試験する。再試験の繰り返しは 2 回までとし、2 回目の再試験で有意に体重減少を認めた場合には病理所見を考慮して判定するものとする。ただし、製剤の有効成分の特性として接種動物の体重減少がコントロール群以下になる製剤は、この限りではない。

⑤ 発熱試験

検体を注射用水 (1.5mL) で溶解したものを試料として、エンドトキシン試験法又は発熱試験法により試験を行う。エンドトキシン試験法による場合は 2.5EU/mL 以下でなければならない。もしその成績が規格値を超える場合は、発熱試験法により試験を行う。発熱試験法による場合は陰性でなければならない。試験方法の詳細を以下に示す。

エンドトキシン試験法

検体を注射用水 (1.5mL) で溶解したものを試料として、日本薬局方 一般試験法「エンドトキシン試験法」を準用して試験を行う。エンドトキシン標準品は、日本薬局方標準エンドトキシン又はそれと同等の参照エンドトキシンを用いる。検体のエンドトキシン量は、平行線定量法など適切な方法を用い、標準品に対する相対値として求め、EU/mL として表す。

発熱試験法

検体を注射用水 (1.5mL) で溶解したものを試料とし、ウサギの静脈内に接種動物体重 1 kg につき 1.0mL 注射して、動物の直腸体温上昇度を測定する。検体の注射前に動物の体温を測定して、これを対照体温とする。通常注射後 3 時間、少なくとも 1 時間ごとに体温を測定する。この測定値と対照体温との差を求め、これを差体温とし、差体温の最大値をその試験動物の発熱反応とする。ただし、差体温が負の値のときは、発熱反応を 0 とする。判定は以下の通りとする。3 匹の発熱反応の和が 1.3°C 以下の場合には、発熱試験陰性、また、 2.5°C 以

上の場合は、発熱試験陽性とする。その中間又は発熱反応が異常と認められた場合は表1に従って試験を繰り返し、発熱反応の和が(A)値の場合は陰性、(B)値の場合は陽性とする。試験は3回を限度とする。発熱試験が陰性のとき、この試験に適合とする。

表1

試験回数	累積動物数	(A)	(B)
1	3	1.3℃以下	2.5℃以上
2	6	3.0℃以下	4.2℃以上
3	9	5.0℃未満	5.0℃以上

⑥ 免疫グロブリンG含量試験

検体をセルロースアセテート膜電気泳動法により試験するとき、総蛋白質の90%以上がヒト正常グロブリンGの易動度を示すものでなければならない。また、蛋白窒素定量法により求めた蛋白質量から計算するとき、免疫グロブリンG含量は、表示量の90~110%でなければならない。試験方法の詳細を以下に示す。

セルロースアセテート膜電気泳動法

検体をジエチルバルビツール酸ナトリウム緩衝液(pH8.6)を用いて、蛋白質濃度が約5%となるように溶解したものを試料とし、上記の緩衝液で平衡化した電気泳動用セルロースアセテート膜を支持体として電気泳動を行う。電気泳動後の膜をボンソー3R染色液で染色し、デンストメーターを用いて免疫グロブリンG画分(%)を算出する。

蛋白窒素定量法

検体を注射用水(1.5mL)で溶解したものを試料として、トリクロロ酢酸を加えて得られた沈殿物の窒素量をセミマイクロケルダール法にて測定する。蛋白窒素量は、次式を用いて蛋白質量に換算する。

$$\text{蛋白窒素 (N)} \quad 1 \text{ mg} = \text{蛋白質} \quad 6.25 \text{ mg}$$

免疫グロブリンG含量

「セルロースアセテート膜電気泳動法」で得られた免疫グロブリンG画分(%)及び「蛋白窒素定量法」で得られた蛋白質量から次式により免疫グロブリンG含量を算出する。

$$\text{免疫グロブリンG含量 (mg)} = \text{蛋白質量 (mg)} \times \text{免疫グロブリンG画分 (\%)} / 100$$

⑦ ヒスタミンの確認試験

検体をグリック(Glick)の方法で抽出し、ブタノール八容、無水エタノール一容、強アンモニア水三容の混液を展開溶媒として、ろ紙クロマトグラフ法を行うとき、Rf0.57の位置に0-フタルアルデヒドで蛍光を発する斑点を認めなければならない。又、前記の抽出液に0-フタルアルデヒドを加え蛍光を測定するとき、その蛍光度は、ヒスタミン二塩酸塩0.5μgに0-フタルアルデヒドを加え発色させた蛍光度以下でなければならない。

(5) 人全血液、人赤血球液及び洗浄人赤血球液

生物学的製剤基準の人全血液の条の3.2.2に規定する試験法により無菌試験を行う。

(6) 新鮮凍結人血漿

生物学的製剤基準の新鮮凍結人血漿の条の3.3に規定する試験法により無菌試験を行う。

(7) 人血小板濃厚液

生物学的製剤基準の人血小板濃厚液の条の3.4により無菌試験を行う。

5 報告

2の(2)に掲げる品目についての検査結果は、実施した月の翌月末までに別紙様式による報告書により、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長あて報告するものとする。

(別紙)

(品目名) 検査報告書

報告年月日

都道府県名

製造所名及び所在地	検体採取年月日	検体番号	無菌試験結果	検査実施機関	備考

記載上の注意

- 1 製造所ごとにまとめて記載すること。
- 2 無菌試験結果の欄には、各検体ごとに陽性又は陰性の別を記載すること。
- 3 備考欄には、試験の結果生菌を認めた場合は、その原因、製品の製造及び管理状況及びこれに対する具体的意見、措置等を記載すること。